

EP 752247-A

97-067274/07 B05 SNFI 95.06.14  
SANOFI SA \*EP 752249-A2  
95.06.14 95FR-007064 (97.01.08) A61K 45/06, 31/415 (A61K  
31/415, 31:34)

Treatment of cardiac weakness - using an angiotensin II  
antagonist and a benzofuran antiarrhythmic agent (Frn)

C97-022100 R(AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC  
NL PT SE)

Addnl. Data: NISATO D  
96.06.13 96EP-401284

The use of an angiotensin II antagonist (I) and an antiarrhythmic  
benzofuran deriv. (II) to prepare compsns for the treatment of  
cardiovascular disorders is new.

The compsns. contg. (I) and (II) are claimed per se.

Also claimed are kits for treatment of cardiovascular disorders,  
comprising (I) and (II) in separate compartments.

#### USE

The compsns are esp. suitable for the treatment of acute or  
chronic cardiac weakness.

B(6-A1, 14-F1A, 14-F2B1) .2

B0084

Compsns contain 10-600mg (esp. 50-400mg) of benzofuran  
deriv. and 1-600mg (esp. 20-200mg) of angiotensin II antagonist, and  
may be administered 1-5 times a day, pref. once a day. These  
compsns. may be formulated for oral, parenteral, nasal, inhaled,  
topical, transcutaneous or rectal admin., but pref. oral.

#### PREFERRED MATERIALS

The benzofuran deriv. is amiodarone (described in US 3248401)  
or dronedarone (N,N-dibutyl-3-[4-((2-butyl-5-methyl sulphonamido)  
benzofuran-3-yl-carbonyl) phenoxy] propylamine, described in US  
5223510), or their salts; or N-desethyl amiodarone or N-butyl-3-[4-((2-  
butyl-5-methyl sulphonamido) benzofuran-3-yl-carbonyl) phenoxy]  
propylamine.

The angiotensin II antagonist is irbesartan.

#### EXAMPLE

Tablets were prepared contg: amiodarone hydrochloride (150  
mg); irbesartan (25 mg); lactose (48.5 mg); corn starch (44 mg); talc  
(25 mg); polyvinylpyrrolidone (9 mg); colloidal silica (0.5 mg);

EP 752249-A+

magnesium stearate (3.0 mg); and water (to 300 mg). (KKG)  
SR:No-SR.Pub  
(8pp520DwgNo.0/0)

EP 752249-A



(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11)

**EP 0 752 249 A2**

(12)

**DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:  
08.01.1997 Bulletin 1997/02

(51) Int Cl.<sup>6</sup>: **A61K 45/06, A61K 31/415**  
// (A61K31/415, 31:34)

(21) Numéro de dépôt: **96401284.3**

(22) Date de dépôt: **13.06.1996**

(84) Etats contractants désignés:  
**AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC**  
**NL PT SE**

(72) Inventeur: **Nisato, Dino**  
**34680 Saint Georges d'Orques (FR)**

(30) Priorité **14.06.1995 FR 9507064**

(74) Mandataire: **Gillard, Marie-Louise et al**  
**Cabinet Beau de Loménie**  
**158, rue de l'Université**  
**75340 Paris Cédex 07 (FR)**

(71) Demandeur: **SANOFI**  
**75374 Paris Cédex 08 (FR)**

(54) **Utilisation d'un antagoniste de l'angiotensine II et d'un dérivé du benzofurane à activité antiarythmique pour la préparation d'un médicament utile dans le traitement des affections cardiovasculaires**

(57) L'invention concerne l'utilisation d'un antagoniste de l'angiotensine II et d'un dérivé du benzofurane à activité antiarythmique pour la préparation d'une com-

position pharmaceutique utile dans le traitement des affections cardiovasculaires, notamment dans le traitement de la défaillance cardiaque.

**EP 0 752 249 A2**

## Description

La présente invention a pour objet l'utilisation conjointe d'un antagoniste de l'angiotensine II et d'un dérivé du benzofurane, pour le traitement des affections cardiovasculaires, en particulier le traitement de la défaillance cardiaque.

Plus particulièrement la présente invention concerne l'utilisation de l'irbesartan et de l'amiodarone, dans le traitement des affections cardiovasculaires, notamment dans le traitement de la défaillance cardiaque.

La présente invention a également pour objet une nouvelle composition pharmaceutique utile en particulier pour le traitement de la défaillance cardiaque. Cette composition pharmaceutique est constituée de 2 principes actifs, l'un étant un dérivé du benzofurane, connu pour son activité comme antiarythmique, l'autre étant un composé antagoniste de l'angiotensine II.

La défaillance cardiaque est définie comme un état pathologique lié à une diminution de la contractilité du myocarde et dans lequel le coeur est incapable de pomper la quantité de sang nécessaire pour satisfaire la demande métabolique de différents organes et tissus de l'organisme.

D'après l'étude de Framingham (P.A. McKee et al., New Engl. J. Med. 1971, 285, 1441-1446) il apparaît que la défaillance cardiaque n'est pas une maladie en soi mais une manifestation clinique de différents troubles cardiaques. En fait plusieurs formes de pathologies cardiaques peuvent conduire à un dysfonctionnement ventriculaire et causer le syndrome de défaillance cardiaque. Ainsi la défaillance cardiaque étant une somme de syndromes évoluant différemment et présentant diverses étiologies, il est clair qu'un seul agent thérapeutique ne peut suffire à son traitement.

Il y a une relation importante entre l'hypertrophie ventriculaire gauche et la mort subite, relation expliquée en partie par l'association de l'hypertrophie ventriculaire gauche et de l'arythmie ventriculaire.

Les patients atteints de défaillance cardiaque sévère présentent un taux élevé d'activité ventriculaire ectopique et la mort subite due aux arythmies cardiaques est la cause de plus de 40 % des morts par défaillance cardiaque.

Le taux élevé de mortalité chez les patients atteints de défaillance cardiaque a conduit à rechercher des nouvelles thérapeutiques permettant de prolonger leur vie.

L'utilisation de vasodilatateurs semble justifiée pour le traitement de la défaillance cardiaque. De plus on obtient une amélioration de l'hémodynamique et du profil neuroendocrinien par un traitement prolongé avec des digitaliques, des glycosides, et/ou des diurétiques et des vasodilatateurs.

On peut également attendre une amélioration dans le traitement de la défaillance cardiaque en utilisant un inhibiteur de l'enzyme de conversion seul ou en association avec d'autres agents thérapeutiques.

Les résultats de l'étude CONSENSUS I (N. Engl. J. Med., 1992, 327, 678-684) de l'étude SAVE (N. Engl. J. Med., 1992, 327, 669-677) et SOLVD (N. Engl. J. Med., 1991, 325, 293-302) indiquent clairement que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion peuvent être utilisés pour traiter des patients souffrant de défaillance cardiaque faible, modérée ou grave associée à des dysfonctionnements systoliques ventriculaires gauches. Dans ce cas les inhibiteurs de l'enzyme de conversion améliorent la qualité de la vie et la survie des patients.

Actuellement, quelle que soit l'origine de la défaillance cardiaque, les patients sont traités dans la majorité des cas par une combinaison de plusieurs médicaments : des digitaliques, des diurétiques et inhibiteurs de l'enzyme de conversion (J.G.F. Cleland et al., Br. Heart J., 1994, 72 (2, suppl.) 573-579).

La demande de brevet internationale WO 93-20839 décrit l'utilisation à long terme d'un inhibiteur du système rénine-angiotensine tel qu'un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un inhibiteur de la rénine ou un antagoniste de l'angiotensine II pour réduire la mortalité après un infarctus du myocarde. D'après cette invention l'inhibiteur du système rénine-angiotensine peut être administré en association avec un autre principe actif tel qu'un agent bloquant bêta-adrénergique, un anticoagulant ou l'aspirine.

La demande de brevet canadien 2 070 085 décrit une composition pharmaceutique à libération prolongée utile pour le traitement de l'hypertension, de la défaillance cardiaque et d'autres problèmes coronaires comprenant un agent bloquant des canaux calciques et un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

L'action bénéfique du losartan, un inhibiteur de l'angiotensine II, sur les patients souffrant de défaillance cardiaque est montrée dans J. Hypertension, 1994, 12 (suppl. 2), p. S31-S35.

Le brevet américain 4 868 179 revendique une méthode pour diminuer la mortalité associée à la défaillance cardiaque chronique comprenant l'administration orale d'une composition pharmaceutique comprenant de l'hydralazine et du dinitrate d'isosorbide.

Le brevet européen 0 527 720 décrit une méthode de traitement de la défaillance cardiaque par administration d'une composition pharmaceutique comprenant un inhibiteur de l'enzyme de conversion et la 7-fluoro-1-méthyl-3-méthylsulfinyl-4-quinolone.

La demande de brevet internationale WO 90/09171 décrit des préparations médicamenteuses cardio-protectrices utiles dans l'insuffisance coronaire, la prévention de la survenue d'un infarctus ou l'apparition de la mort subite, comprenant l'amiodarone, un dérivé nitré et facultativement un bêta-bloquant.

Par dérivé du benzofurane à activité antiarythmique, on entend un composé tel que décrit dans un des documents ci-après : brevets US 3 248 401 et 5 223 510, brevet européen 338 746, demandes de brevet WO 88/07996, WO 89/02892, WO 90/2743, WO 94/29289.

Parmi ces composés, on préfère l'amiodarone décrite dans le brevet US 3 248 401 et la N,N-dibutyl-3-[4-((2-butyl-5-méthylsulfonamido)benzofuran-3-yl-carbonyl)phénoxy]propylamine ou dronedarone, dénommée également SR 33589 et ses sels décrits dans le brevet US 5 223 510.

Les métabolites actifs de ces composés sont également des composés préférés notamment la N-déséthylamiodarone et ses sels décrits dans le brevet français 2 550 091 et la N-butyl-3-[4-((2-butyl-5-méthylsulfonamido)benzofuran-3-ylcarbonyl) phénoxy]propylamine et ses sels décrits dans le brevet US 5 223 510.

L'amiodarone est considérée comme un antiarythmique de classe III (B.N. Singh et al., *Current Opinion in Cardiology*, 1994, 9, 12-22). Elle est utilisée mondialement pour traiter les arythmies ventriculaires et supra-ventriculaires.

De plus, des études préliminaires relatives à l'utilisation prophylactique de l'amiodarone chez des patients souffrant de défaillance cardiaque, de tachycardie ventriculaire non soutenue ou de ces 2 syndromes donnent des résultats prometteurs.

Ainsi, l'étude GESICA (H.C. Doval et al., *Lancet*, 1994, 344, 493-498) décrit des observations faites sur des patients souffrant de défaillance cardiaque grave qui ont été suivis pendant 2 ans. Cette étude montre que le traitement par l'amiodarone à faible dose diminue la mortalité et les hospitalisations dans tous les sous-groupes examinés et indépendamment d'une éventuelle tachycardie ventriculaire non soutenue.

Une autre étude (J.J. Mahmaria et al., *Am. J. Cardiol.*, 1994, 74, 681-686) conduite sur des patients présentant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure à 40 %, montre que l'amiodarone administrée à des doses journalières de 50 à 100 mg améliore l'hémodynamique cardiaque et la contractilité.

Chez des patients présentant une arythmie sévère secondaire à une cardiomyopathie congestive, l'amiodarone constitue un traitement de choix, en association avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les digitaux ou les diurétiques (*Acta Med. Austriaca*, 1992, 19 (3), 83-87).

La demande de brevet WO 95/09625 décrit l'utilisation de l'amiodarone dans le traitement de la défaillance cardiaque, dans ce cas l'amiodarone peut être associée à un autre agent thérapeutique tel que, par exemple, un diurétique, un cardiotonique, un vasodilatateur ou un inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Ainsi l'association d'un antagoniste de l'angiotensine II à l'amiodarone n'a jamais été envisagée, à ce jour, pour le traitement des affections cardiovasculaires.

Selon la présente invention, par antagoniste de l'angiotensine II, on entend des composés non peptidiques qui présentent une forte affinité pour les récepteurs de l'angiotensine II du sous-type AT1 (M.I. Steinberg et al., *Cardiovascular Drug Reviews*, 1993, 11(3), 312-358). Il s'agit généralement d'hétérocycles azotés substitués par un groupe biphenylméthyle portant lui-

même un groupe acide. Parmi les hétérocycles azotés on peut citer en particulier les imidazoles ainsi que d'autres cycles à 5 chaînons tels que des pyrroles, pyrazoles, isoxazoles, isothiazoles et triazoles. D tels composés sont décrits dans les brevets ou demandes de brevet suivants : EP 28 834-A, EP 253 310-A, EP 324 377-A, WO 91/14679, EP 392 317-A, EP 403 159-A, EP 573 271-A, WO 94/08989, WO 94/08990, US 4 576 958, US 4 582 847, US 4 207 324, US 4 340 598.

D'autres composés inhibiteurs de l'angiotensine II sont décrits dans des brevets ou demandes de brevets relatifs à des dérivés formés sur des hétérocycles condensés notamment des benzimidazoles et des imidazopyridines : EP 399 731-A, EP 400 974-A, EP 392 317-A, EP 260 613-A, EP 412 848-A, EP 420 237-A, EP 502 314-A, EP 503 162-A, EP 552 765-A, EP 546 358-A, EP 595 151-A, EP 598 702-A, EP 245 637-A, US 4 880 804, WO 93/190067, WO 94/01436, WO 94/204 498.

Par ailleurs, d'autres composés inhibiteurs de l'angiotensine II sont formés à partir d'hétérocycles azotés à 6 chaînons éventuellement condensés. De tels composés sont décrits en particulier dans les brevets ou demandes de brevets suivants : EP 412 848-A, GB 2 234 748-A, WO 91/07404, EP 487 252-A, EP 443 983-A, EP 403 159-A, EP 434 249-A, EP 500 409-A, WO 94/03449, WO 94/07492, WO 94/11379, WO 94/11369, WO 95/002596.

Enfin d'autres types de structure ont été décrits pour des composés inhibiteurs de l'angiotensine II, notamment dans les brevets ou demandes de brevet suivants : EP 566 060-A, WO 94/00450, EP 604 259.

De façon particulière, on peut citer les composés suivants parmi les antagonistes de l'angiotensine II convenant pour leur utilisation selon l'invention et dans les compositions pharmaceutiques selon l'invention : ces composés sont connus par leur dénomination commune internationale ou par leur nom de code, la structure chimique associée à chaque code étant indiquée ci-après ou décrite dans les Chemical Abstracts:

Irbesartan, losartan, valsartan, zolasartan, telmisartan,

A-81282 : Acide 4-(N-butyl-N-[(2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl] amino)pyrimidine-5-carboxylique.

A-81988 : Acide 2-[N-propyl-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl] amino]pyridine-3-carboxylique.

ANA-756 ou tasosartan,

BMS-184 698 : Ester méthylique de l'acide 2-cyclopropyl-3-[(2'-(1H-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl)oxy]-, (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)quinoline carboxylique.

CGP-49870 : Acide 1-[[N-(1-oxopentyl)-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)[1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]amino]methylcyclopentanecarboxylique.

CI-996 : Acide 2-propyl-4-[(3-trifluoroacétyl)pyrrol-

1-yl]-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)]-1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-1H-imidazole-5-carboxylique.  
 CL-329167 : 2-Butyl-6-(1-méthoxy-1-méthyléthyl)-3-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)]-1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-4(3H)-quinazolinone,  
 CP-161418 : Acide 2-butyl-4-chloro-1-(5-(2-(1H-tétrazol-5-yl)phényl)pyrimidin-2-ylméthyl)imidazole-5-carboxylique,  
 D-8731 : 2-Ethyl-4-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)]-1,1'-biphényl]-4-yl]méthoxy]quinoline,  
 DMP-581 : 4-Ethyl-2-propyl-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)]-1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-1H-imidazole-5-carboxaldéhyde,  
 DMP-811 : Acide 4-éthyl-2-propyl-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)]-1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-1H-imidazole-5-carboxylique,  
 DUP-532 : Acide 4-(pentafluoroéthyl)-2-propyl-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)]-1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-1H-imidazole-5-carboxylique.  
 E-4177 : Acide 4'-[(2-cyclopropyl-7-méthyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)méthyl]-[1,1'-biphényl]-2-carboxylique,  
 EMD-66397 : Sel de potassium de l'esther éthylique de l'acide 2-(2-butyl-4,5-dihydro-4-oxo-3-(2'-(1H-tétrazol-5-yl)-4-biphénylméthyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridine-5-ylméthyl)-benzoïque,  
 EXP-408 : Ester méthylique de l'acide 4-éthyl-1-(3-fluoro-2'-(3-méthylbutoxycarbonylamino)sulfonyl)biphényl-4-ylméthyl]-2-propylimidazole-5-carboxylique,  
 EXP-970,  
 EXP-3174 : Acide 2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)]-1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-1H-imidazole-5-carboxylique.  
 EXP-3892 : Acide 2-propyl-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)]-1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-4-(trifluorométhyl)-1H-imidazole-5-carboxylique.  
 EXP-6803 : 2-[4-[2-n-Butyl-4-chloro-5-(méthoxycarbonylméthyl)-1-imidazolyl]méthyl]phénylamino-carbonyl]-benzoate de sodium,  
 EXP-7711 : Acide 4'-[2-butyl-4-chloro-5-(hydroxyméthyl)imidazol-1-yl-méthyl]-1,1'-biphényl-2-carboxylique,  
 GA-0050 : 2-(6-((2-Ethyl-5,7-diméthyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl)méthyl)quinolin-2-yl)benzoate de sodium,  
 GR-138 950 : 1-((3-bromo-2-(2-((trifluorométhyl)sulfonyl)amino)phényl)-5-benzofuranyl)méthyl)-4-cyclopropyl-2-éthyl-1H-imidazole-5-carboxamide,  
 HN-65 021 : ester 1-[(éthoxycarbonyl)oxy]éthyl de l'acide 2-butyl-4-chloro-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)]-1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-1H-imidazole-5-carboxylique,  
 KT-3671 : 5,6,7,8-Tétrahydro-2-propyl-3-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)]-1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-4(3H)-cycloheptimidazolone.  
 KW-3433 : 2-(2-Ethyl-5,7-diméthyl-3H-imidazo[4,

5-b)pyridin-3-ylméthyl)-5-(2H-tétrazol-5-ylméthyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz(b,f)azepine,  
 L-158 809 : 5,7-Diméthyl-2-éthyl-3-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)]-1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-3H-imidazo-(4,5)pyridine monohydrate,  
 L-158 978 : Acide 2-éthyl-7-méthyl-3-[[2'-(tétrazol-5-yl)biphényl]-4-yl-méthyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridine-5-carboxylique,  
 L-159 282,  
 L-159 686 : Acide 1,4-bis(N,N-diphénylcarbamoyl)pipérazine-2(S)-carboxylique.  
 L-159 689 : N-[3,4-dihydro-4-oxo-2-propyl-3-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)]-1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-6-quinazolinyl]-N-pentyl-benzamide,  
 L-159 874 : Acide 1-(N,N-bis(3-chlorophényl)carbamoyl)-4-(N,N-dipentylcarbamoyl)pipérazine-2(S)-carboxylique,  
 L-161 177 : 2-Ethyl-5,7-diméthyl-3-[[2'-(3H-1,2,3,5-oxathiadiazol-4-yl)]-1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-S-oxide-3H-imidazo[4,5-b]pyridine,  
 L-161 816 : Acide 3-(3,5-dibromo-4-hydroxybenzyl)-7-méthyl-2-propyl-3H-imidazo[4,5-b]pipéridine-5-carboxylique méthyl ester, sel de potassium,  
 L-162 154,  
 L-162 234 : 1 1-Diméthyléthyl-2-(4'-(1-(3-(5-butyl)-2-oxo-2(2-triflylphényl)-(1,3,4-triazolyl)méthyl)bi-phényl)sulfonylaminocarboxylate,  
 L-162 441 : Ester butylique de l'acide [[4'-[[2-butyl-5-méthyl-6-[(1-oxopentyl)amino]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]méthyl]]-1,1'-biphényl]-2-yl]sulfonyl]-carbamique,  
 L-163 007 : acide N-(4'-(3-Butyl-5-oxo-1-(5-propionamido-2-(trifluorométhyl)-phényl)-4,5-dihydro-1H-1,2,4-triazol-4-ylméthyl)biphényl-2-yl-sulfonyl)carbamique.  
 L-163 017 : Ester butylique de l'acide [[4'-[[6-(benzoylamino)-7-méthyl-2-propyl-3H-imidazo[[4'5-b]pyridin-3-yl]méthyl]]-1,1'-biphényl]-2-yl]sulfonyl]-3-méthylcarbamique.  
 LF-7 0156 : Acide 2-[[[2-butyl-1-[(4-carboxyphényl)méthyl]-1H-imidazol-5-yl]méthyl]amino]benzoïque,  
 LR-B-081 : Méthyl 2-((4-butyl-3-méthyl-6-oxo-((2'-(1H-tétrazol-5-yl)-(1,1'-biphényl)-4-yl)méthyl)-1-(6H)-pyrimidinyl)méthyl)-3-thiophénecarboxylate,  
 LY-285 434 : Acide 2-(5-(2-(2H-tétrazol-5-yl)phényl)-1H-indol-1-yl)octanoïque,  
 ME-3221 : 3-Méthoxy-2,6-diméthyl-4-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)]-1'-biphényl]-4-yl]méthoxy]-pyridine,  
 MK-996 : N-[[4'-[[2-Ethyl-5,7-diméthyl-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]méthyl]]-1,1'-biphényl]-2-yl]sulfonyl]-benzamide,  
 PD-123 177 : Acide 1-[(4-amino-3-méthylphényl)méthyl]-5-(diphénylacétyl)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6-carboxylique,  
 PD-123 319 : Acide 1-[4-(diméthylamino)-3-méthylbenzyl]-5-(diphénylacétyl)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-imidazo[4,5-c]pyridine-6(S)-carboxylique,  
 PD-150 304 : Acide 4-(2-butyl-5-(1-butyl-3-(5-mé-

thylthiophen-3-ylméthyl)-2,5-dioxolimidazolidin-4-ylidèneméthyl)imidazol-1-ylméthyl)benzoïque, RWJ-38970.  
 RWJ 46458 : Ester éthylique de l'acide [4-éthyl-4-méthyl-6-oxo-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)]1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl)-2-pipéridinylidène]-acétique, SC-48742 : Acide [1,1'-biphényl]-2-carboxylique, 4'-[[2-butyl-4-chloro-5-(hydroxyméthyl)-1H-imidazol-1-yl]méthyl].  
 SC-50560 : 5-[4'-(3,5-Dibutyl-1,2,4-triazol-1-ylméthyl)biphényl-2-yl]-1H-tétrazole.  
 SC-51316 : 2,5-Dibutyl-4-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-3,4-dihydro-2H-1,2,4-triazol-3-one.  
 SC-51895 : 1,4-Dibutyl-3-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl]-2,3-dihydro-1H-imidazolin-2-one.  
 SC-52458 ou forasartan : 5-[(3,5-dibutyl-1H-1,2,4-triazol-1-yl)méthyl]-2-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)phényl]-pyridine.  
 SKF-108 566 ou éprosartan.  
 SL-910 102 : 6-Butyl-(2-phényléthyl)-5-[(2'-(1H-tétrazol-5-yl)](1,1'-biphényl)-4-yl)méthyl-4(1H)pyrimidinone.  
 TAK-536 : Acide 2-éthoxy-1-[(2'-(5-oxo-2,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-biphényl-4-yl)méthyl]1H-benzimidazole-7-carboxylique.  
 TCV-116 ou candesartan.  
 U-96 849 : 5,8-Ethano-5,8-diméthyl-2-n-propyl-5,6,7,8-tétrahydro-1-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)](1,1'-biphényl)-4-yl]méthyl]-1H,4H-1,3,4a,8a,tétrazacyclo pentanaphthalène-9-one.  
 UP-269-6 : 5-Méthyl-7-propyl-8-[(2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl]-1,2,4-triazolo(1,5-c)pyrimidin-2(3H)-one.  
 UP-27 522 : 7-Butyl-5-hydroxy-6-(2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl-méthyl)-1,2,4-triazolo(1,5-a)pyrimidine.  
 UR-7198.  
 WAY-126 227 : 5,6,7,8-Tétrahydro-N-[2'-(1H-tétrazol-5-yl)](1,1'-biphényl)-4-yl]méthyl)-2-(trifluorométhyl)-4-quinazolinamine.  
 WK-1492 : Sel dipotassique de l'acide 2-(5-éthyl-3-(2-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl)méthyl-1,3,4-thiazoline-2-ylidène)aminocarbonyl-1-cyclopenten carboxylique.  
 XH-148 : Acide 2-propyl-4-(4-(2-pyridyl)piperazin-1-ylméthyl)-1-(2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-yl-méthyl)imidazole-5-carboxylique.  
 XR-510 : 1-[(2'-(iso-Pentyloxy-carbonylamino)sulfonyl)-3-fluoro-(1,1'-biphényl)-4-yl)méthyl]-5-[2-(N-butyl-N-pyridin-3-ylamino)propionyl]-4-éthyl-2-propyl-1H-imidazole, sel de potassium.  
 YM-358 : 2,7-Diéthyl-5-[[2'-(1H-tétrazol-5-yl)]1,1'-biphényl]-4-yl]méthyl]-5H-pyrazolo[1,5-b][1,2,4]-triazole.  
 YM-31 472 : Ester 1-(éthoxycarbonyloxy)éthylique de l'acide 2-Butyl-4-(3,N-diméthyl-2-butenamido)-

1-(2'-(1H-tétrazol-5-yl)biphényl-4-ylméthyl)imazole-5-carboxylique.  
 l'irbesartan étant particulièrement préféré, soit tel quel, soit sous forme polymorphe, soit sous forme d'un de ses sels ou solvates.

Selon la présente invention, on a maintenant trouvé que l'utilisation d'un antagoniste de l'angiotensine II et d'un dérivé du benzofurane à activité antiarythmique se traduit par un synergie des effets dans le traitement des affections cardiovasculaires notamment dans le traitement de la défaillance cardiaque aiguë ou chronique.

Plus particulièrement, l'utilisation d'un antagoniste de l'angiotensine II et de l'amiodarone ou de la dronédarone et de ses sels ou d'un de leurs métabolites actifs se traduit par une synergie des effets dans le traitement de la défaillance cardiaque aiguë ou chronique permettant ainsi d'augmenter la survie des patients et de diminuer la mortalité.

Ainsi, la présente invention a pour objet l'utilisation d'un antagoniste de l'angiotensine II et d'un dérivé du benzofurane à activité antiarythmique pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile dans le traitement des affections cardiovasculaires, en particulier dans le traitement de la défaillance cardiaque aiguë ou chronique. Plus particulièrement, la présente invention a pour objet l'utilisation d'un antagoniste de l'angiotensine II et de l'amiodarone ou de la dronédarone et de ses sels ou d'un de leurs métabolites actifs tels que mentionnés plus haut pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile notamment dans le traitement de la défaillance cardiaque aiguë ou chronique.

Pour ladite utilisation, un antagoniste de l'angiotensine II préféré est l'irbesartan.

Selon la présente invention, l'association avec un inhibiteur de l'angiotensine II peut permettre de diminuer la dose de dérivé de benzofurane à activité antiarythmique administré. Ainsi, avantageusement, les effets indésirables de l'amiodarone pourront être notablement diminués.

Lors de l'administration au patient de l'association selon l'invention (antagoniste de l'angiotensine II et dérivé du benzofurane) on pourra administrer simultanément tout autre médicament utile, tel que par exemple un digitalique ou un diurétique.

La présente invention a également pour objet une nouvelle composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de benzofurane à activité antiarythmique et un composé inhibiteur de l'angiotensine II avec un excipient pharmaceutique. En particulier l'invention a pour objet une nouvelle composition pour le traitement des affections cardiovasculaires, notamment la défaillance cardiaque, caractérisée en ce qu'elle comprend un dérivé de benzofurane à activité antiarythmique et un composé inhibiteur de l'angiotensine II avec un excipient pharmaceutique.

Plus particulièrement, une telle composition comprend :

- l'amiodarone et un inhibiteur de l'angiotensine II, préférentiellement l'irbesartan, avec un excipient pharmaceutique, ou bien :
- la dronédarone ou un de ses sels et un inhibiteur de l'angiotensine II, préférentiellement l'irbesartan, avec un excipient pharmaceutique, ou bien :
- la N-deséthylamiodarone et un inhibiteur de l'angiotensine II, préférentiellement l'irbesartan, avec un excipient pharmaceutique,
- la N-butyl-3-[4-((2-butyl-5-méthylsulfonamido)benzofuran-3-yl-carbonyl)phénoxy]propylamine et un inhibiteur de l'angiotensine II, préférentiellement l'irbesartan, avec un excipient pharmaceutique.

Préférentiellement, il s'agit d'une composition comprenant :

10 mg à 600 mg de dérivé de benzofurane à activité antiarythmique

et 1 mg à 500 mg de composé inhibiteur de l'angiotensine II.

Plus particulièrement, cette composition comprend :

50 mg à 400 mg d'amiodarone et 20 mg à 200 mg d'irbesartan

ou bien :

50 mg à 400 mg de N,N-dibutyl-3-[4-((2-butyl-5-méthylsulfonamido)benzofuran-3-yl-carbonyl)phénoxy]propylamine et 20 mg à 200 mg d'irbesartan.

La composition pharmaceutique selon l'invention pourra être administrée 1 à 5 fois par jour ; préférentiellement 1 à 2 fois par jour, mieux 1 fois par jour.

Une telle composition est obtenue par mélange avec les excipients galéniquement convenables pour obtenir une composition pour administration par voie orale, parentérale, nasale, inhalée, topique, transcutanée, rectale. L'administration par voie orale étant préférée. Ainsi on peut préparer des comprimés, des capsules, des granules, des poudres, des solutions ou des suspensions.

Selon un autre aspect de l'invention, l'antagoniste de l'angiotensine II et le dérivé de benzofurane à activité anti-arythmique mentionnés ci-dessus peuvent être administrés de manière séquentielle pour le traitement des affections cardiovasculaires notamment de la défaillance cardiaque.

L'invention concerne donc également une trousse pour le traitement des affections cardiovasculaires, notamment pour le traitement de la défaillance cardiaque aiguë ou chronique par administration séquentielle d'un antagoniste de l'angiotensine II et d'un dérivé de benzofurane à activité anti-arythmique, caractérisée en ce que ledit antagoniste de l'angiotensine II et ledit dérivé de benzofurane sont dans des conditionnements distincts. Plus particulièrement, ladite trousse contient un antagoniste

de l'angiotensine II, en particulier l'irbesartan, et l'amiodarone, ou la dronédarone ou un de ses sels, ou un de leurs métabolites actifs tels que mentionnés plus haut.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

#### EXEMPLE 1 Comprimé

Amiodarone chlorhydrate	150 mg
Irbesartan	25 mg
Lactose	48,5 mg
Amidon de maïs	44 mg
Talc	25 mg
Polyvinylpyrrolidone	9 mg
Silice colloïdale anhydre	0,5 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg
Eau purifié Q/S	300 mg

#### EXEMPLE 2 Comprimé

Amiodarone chlorhydrate	200 mg
Irbesartan	50 mg
Lactose	72,5 mg
Amidon de maïs modifié	48 mg
Talc	25 mg
Silice colloïdale anhydre	0,5 mg
Stéarate de magnésium	4,0 mg
	400 mg

#### EXEMPLE 3 Solution injectable i.v

Amiodarone chlorhydrate	200 mg
Irbesartan	25 mg
Polysorbate 80	500 mg
Alcool benzylique	100 mg
Eau pour préparation injectable Q/S	5 ml

#### EXEMPLE 4 Comprimé

Dronédarone	150 mg
Irbesartan	25 mg
Lactose	47,5 mg
Amidon de maïs	40 mg
Talc	25 mg
Hydroxypropylméthylcellulose	9 mg
Silice colloïdale anhydre	0,5 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg
Eau purifiée Q/S	300 mg



## EXEMPLE 5 Comprimé

Amiodarone chlorhydrate	150 mg
Inhibiteur de l'angiotensine II	50 mg
Lactose	52.5 mg
Amidon de maïs	20 mg
Talc	15 mg
Polyvinylpyrrolidone	9 mg
Silice colloïdale anhydre	0,5 mg
Stéarate de magnésium	3,0 mg
Eau purifiée Q/S	
	<u>300 mg</u>

## EXEMPLE 6 Comprimé

Amiodarone chlorhydrate	100 mg
Inhibiteur de l'angiotensine II	25 mg
Lactose	128,5 mg
Amidon de maïs modifié	50 mg
Talc	25 mg
Silice colloïdale anhydre	0,5 mg
Stéarate de magnésium	1,0 mg
Eau purifiée - Q/S	
	<u>400 mg</u>

## Revendications

1. Utilisation d'un antagoniste de l'angiotensine II et d'un dérivé du benzofurane à activité antiarythmique pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile dans le traitement des affections cardiovasculaires.
2. Utilisation selon la revendication 1 pour la préparation d'une composition pharmaceutique utile dans le traitement de la défaillance cardiaque aigüe ou chronique.
3. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 d'un antagoniste de l'angiotensine II et de l'amiodarone ou de la N,N-dibutyl-3-[4-((2-butyl-5-méthylsulfonamido)benzofuran-3-yl-carbonyl)phénoxy]propylamine et de ses sels ou de la N-déséthylamiodarone ou de la N-butyl-3-[4-((2-butyl-5-méthylsulfonamido)benzofuran-3-yl-carbonyl)phénoxy]propylamine.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1, 2 ou 3 dans laquelle l'antagoniste de l'angiotensine II est l'irbesartan.
5. Composition pharmaceutique caractérisé en ce qu'elle comprend un dérivé de benzofurane à activité antiarythmique et un composé inhibiteur de l'angiotensine II avec un excipient pharmaceutique.
6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5 comprenant l'amiodarone et un inhibiteur de l'angiotensine II, avec un excipient pharmaceutique.
7. Composition pharmaceutique selon la revendication 5 comprenant la N,N-dibutyl-3-[4-((2-butyl-5-méthylsulfonamido)benzofuran-3-yl-carbonyl)phénoxy]propylamine ou un de ses sels et un inhibiteur de l'angiotensine II, avec un excipient pharmaceutique.
8. Composition pharmaceutique selon la revendication 5 comprenant la N-déséthylamiodarone et un inhibiteur de l'angiotensine II, avec un excipient pharmaceutique.
9. Composition pharmaceutique selon la revendication 5 comprenant la N-butyl-3-[4-((2-butyl-5-méthylsulfonamido)benzofuran-3-yl-carbonyl)phénoxy]propylamine et un inhibiteur de l'angiotensine II, avec un excipient pharmaceutique.
10. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 6, 7, 8 ou 9 dans laquelle l'inhibiteur de l'angiotensine II est l'irbesartan.
11. Composition pharmaceutique selon la revendication 5 comprenant 10 mg à 600 mg de dérivé de benzofurane à activité antiarythmique et 1 mg à 600 mg de composé inhibiteur de l'angiotensine II.
12. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5, 6 ou 10 comprenant 50 mg à 400 mg d'amiodarone et 20 mg à 200 mg d'irbesartan.
13. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5, 6 ou 10 comprenant 50 mg à 400 mg de la N,N-dibutyl-3-[4-((2-butyl-5-méthylsulfonamido)benzofuran-3-yl-carbonyl)phénoxy]propylamine et 20 mg à 200 mg d'irbesartan.
14. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 13 pour administration orale.
15. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 14 pour le traitement des affections cardiovasculaires.
16. Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 5 à 14 pour le traitement de la défaillance cardiaque aigüe ou chronique.

17. Trousse pour le traitement des affections cardio-vasculaires, notamment pour le traitement de la défaillance cardiaque aiguë ou chronique par administration séquentielle d'un antagoniste de l'angiotensine II et d'un dérivé de benzofurane à activité anti-arythmique, caractérisée en ce que ledit antagoniste de l'angiotensine II et ledit dérivé de benzofurane sont dans des conditionnements distincts. 5
18. Trousse selon la revendication 17, caractérisée en ce que l'antagoniste de l'angiotensine II est l'irbesartan. 10
19. Trousse selon la revendication 17 ou 18, caractérisée en ce que le dérivé de benzofurane à activité anti-arythmique est choisi parmi l'amiodarone, la N, N-dibutyl-3-(4-((2-butyl-5-méthylsulfonamido)benzofuran-3-yl-carbonyl)phénoxy)propylamine ou un de ses sels, la N-déséthylamiodarone, et la N-butyl-3-[4-((2-butyl-5-méthylsulfonamido)benzofuran-3-yl-carbonyl)phénoxy]propylamine. 15 20

25

30

35

40

45

50

55

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-100240

(43) 公開日 平成9年(1997)4月15日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A61K 45/06	ABN		A61K 45/06	ABN
31/34			31/34	
31/44			31/44	
45/00	ABQ		45/00	ABQ
	AEQ			AEQ

審査請求 未請求 請求項の数19 O L (全9頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-154170

(22) 出願日 平成8年(1996)6月14日

(31) 優先権主張番号 9507064

(32) 優先日 1995年6月14日

(33) 優先権主張国 フランス (F R)

(71) 出願人 592028330  
サノフィ  
S A N O F I  
フランス国、75008 パリ、リュ・マルブ  
フ 32-34

(72) 発明者 ディーノ・ニサト  
フランス国、34680 サン・ジョルジュ・  
ドルク、リュ・ドゥ・テール・ルージュ  
2

(74) 代理人 弁理士 鈴江 武彦 (外4名)

(54) 【発明の名称】 特に心血管系の愁訴の治療に有効な医薬品の製造のためのアンギオテンシン I I 拮抗剤及びベンゾフラン誘導体の使用

## (57) 【要約】

【課題】 心血管系愁訴の治療のための組合せ組成物を提供すること。

【解決手段】 アンギオテンシンII拮抗剤及び抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体を使用して心血管系の愁訴の治療、特に急性又は慢性心不全の治療に有効な薬学的組成物を調製する。また、本発明は、アンギオテンシンII拮抗剤とベンゾフラン誘導体を含有する薬学的組成物、及び該薬学的組成物を投与するためのキットに関する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 心血管系の愁訴の治療に有効な薬学的組成物の製造のための、アンギオテンシンII拮抗剤及び抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体の使用。

【請求項2】 急性又は慢性心不全の治療に有効な薬学的組成物の製造のための請求項1に記載の使用。

【請求項3】 アンギオテンシンII拮抗剤及びアミオダロン又はN, N-ジブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル)フェノキシ]プロピルアミン及びこれらの塩の1つ又はN-デセチルアミオダロン又はN-ブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル)フェノキシ]プロピルアミンの、請求項1及び2のいずれかに記載の使用。

【請求項4】 請求項1、2及び3のいずれか1項に記載の使用であって、アンギオテンシンII拮抗剤がイルベサルタンである使用。

【請求項5】 抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体及びアンギオテンシンII阻害化合物を薬学的賦形剤と供に含有する薬学的組成物。

【請求項6】 アミオダロン及びアンギオテンシンII阻害剤を含有する請求項5に記載の薬学的組成物。

【請求項7】 N, N-ジブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル)フェノキシ]プロピルアミン又はこれらの塩の1つ及びアンギオテンシンII阻害剤を薬学的賦形剤と供に含有する請求項5に記載の薬学的組成物。

【請求項8】 N-デセチルアミオダロン及びアンギオテンシンII阻害剤を薬学的賦形剤と供に含有する請求項5に記載の薬学的組成物。

【請求項9】 N-ブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル)フェノキシ]プロピルアミン及びアンギオテンシンII阻害剤を薬学的賦形剤と供に含有する請求項5に記載の薬学組成物。

【請求項10】 請求項6、7、8及び9のいずれか1項に記載の薬学的組成物であって、アンギオテンシンII阻害剤がイルベサルタンであるもの。

【請求項11】 10mgから6000mgの抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体及び1mgから6000mgのアンギオテンシンII阻害化合物を含有する請求項5に記載の薬学的組成物。

【請求項12】 50mgから4000mgのアミオダロン及び20mgから2000mgのイルベサルタンを含有する請求項5、6及び10のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項13】 50mgから4000mgのN, N-ジブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンア

ミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル)フェノキシ]プロピルアミン及び20mgから2000mgのイルベサルタンを含有する請求項5、6及び10のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項14】 経口投与のための請求項5から13のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項15】 心血管系の愁訴の治療のための請求項5から14のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項16】 急性又は慢性心不全の治療のための請求項5から14のいずれか1項に記載の薬学的組成物。

【請求項17】 アンギオテンシンII拮抗剤及び抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体の逐次投与による心血管系の愁訴の治療、特に急性又は慢性心不全の治療のためのキットであって、前記アンギオテンシンII拮抗剤及び前記ベンゾフラン誘導体が別々にパッケージされたもの。

【請求項18】 アンギオテンシンII拮抗剤がイルベサルタンである請求項17に記載のキット。

【請求項19】 請求項17又は18に記載のキットであって、抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体が、アミオダロン、N, N-ジブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル)フェノキシ]プロピルアミン又はこれらの塩の1つ、N-デセチルアミオダロン及びN-ブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル)フェノキシ]プロピルアミンから選択されるもの。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、心血管系の愁訴の治療、特に心不全の治療のためのアンギオテンシンII拮抗剤及びベンゾフラン誘導体の組合せ使用に関する。

【0002】特に本発明は、心血管系の愁訴の治療、特に心不全の治療におけるイルベサルタン(irbesartan)及びアミオダロン(amiodarone)の使用に関する。

【0003】本発明はまた、特に心不全の治療のために有効な新規な薬学的組成物に関する。この薬学的組成物は、2種類の活性成分より成り、その1つがその抗不整脈活性で知られるベンゾフラン誘導体であり、他方がアンギオテンシンII拮抗性化合物である。

## 【0004】

【従来の技術】心不全は、心筋の収縮の減少に関連した異常状態として定義され、この状態では、心臓は体の種々の器官及び組織の代謝需要を満足する必要量の血液を送り出すことができない。

【0005】Framinghamの研究(P. A. McKee et al., New Engl. J. Med. 1971, 285, 1441-1446)に従えば、心不全は、それ自身としては疾患ではなく、種々の心臓病が臨床的に現れたものであることは明かである。実際に、心臓の異常の幾つかの形態により心室機能不全とな

り、心不全の一連の徴候の原因となる。従って、心不全が種々の原因を別々に発現する一連の症状、及び種々の原因を有する一連の症状の総和であれば、単一の治療薬では、これを治療するには不十分であることは明かである。

【0006】左心室肥大と急死との間には密接な関係があり、この関係は、左心室肥大と心室の不整脈の組合せによって部分的に説明されている。

【0007】重篤な心不全に罹患している患者は、高レベルの異所性の心室活動性を有し、心不整脈による急死は、心不全による死亡の40%以上の原因となっている。

【0008】心不全に罹患している患者の死亡率は、該患者の寿命を延ばすことができる新規な治療薬をサーチすることに繋がる。

【0009】血管拡張剤を心不全の治療に使用することは正しいと思われる。更に、血行動態及び神経内分泌プロフィールは、ジギタリス様化合物、グリコシド及び／又は利尿薬及び血管拡張剤で長期間治療することによって改善される。

【0010】心不全の治療における改善は、変換酵素の阻害剤のみ又は他の治療薬との組合せを用いても期待される。

【0011】コンセンサス (CONSENSUS) I の研究 (N. Engl. J. Med., 1992, 327, 678-684)、セーブ (SAVE) の研究 (N. Engl. J. Med., 1992, 327, 669-677) 及びソルブド (SOLVD) (N. Engl. J. Med., 1991, 325, 293-302) の結果は、明らかに、変換酵素阻害剤が、左心室収縮不全に関連した穏和、中程度又は重篤な心不全に罹患している患者の治療に使用できることを示している。この場合、変換酵素阻害剤は生活の質及び患者の生存率を改善する。

【0012】現在は、心不全の原因にかかわらず、患者は、ほとんどの場合幾つかの医薬：ジギタリス様化合物、利尿薬及び変換酵素阻害剤の組合せを用いて治療される (J. G.F. Cleland et al., Br. Heart J., 1994, 72 (2, Suppl.) 573-579)。

【0013】国際特許出願 WO 93 / 2 0 8 3 9 には、心筋梗塞後の死亡率を減少させるために、変換酵素阻害剤、レニン阻害剤又はアンギオテンシンII拮抗剤のようなレニン-アンギオテンシン系の阻害剤を長期間使用することが開示されている。この発明に従えば、レニン-アンギオテンシン系の阻害剤は、ベーターアドレナリン様ブロッカー、抗凝固薬又はアスピリンのような他の活性成分と組み合わせて投与される。

【0014】カナダ特許出願 2, 0 7 0, 0 8 5 には、カルシウムチャンネルブロッカー及び変換酵素阻害剤を含有した、放出が維持される薬学的組成物であって、高血圧、心不全及び他の循環系の諸問題を治療するために有効なものが開示されている。

【0015】心不全に罹患している患者におけるロザルタン (losartan)、即ちアンギオテンシンII阻害剤の有益な作用は、J. Hypertension, 1994, 12 (suppl. 2), p. S31-S35に示されている。

【0016】米国特許 4, 8 6 8, 1 7 9 には、ヒドララジン (hydralazine) 及びイソソルビドジナイトレート (isosorbide dinitrate) を含有する薬学的組成物の経口投与を具備する慢性心不全に関連する死亡率を減少する方法が示されている。

【0017】欧州特許 0, 5 2 7, 7 2 0 には、変換酵素阻害剤及び7-フルオロ-1-メチル-3-メチルスルフィニル-4-キノロンを含有する薬学的組成物の投与による心不全の治療方法が開示されている。

【0018】国際特許出願 WO 90 / 0 9 1 7 1 には、アミオダロン、ニトロ誘導体及び任意にベーターブロッカーを含有する心臓保護医薬剤であって、心不全に有効なもの、及び梗塞の発生又は急死の予防に有効なものが開示されている。

【0019】抗頻脈活性を有する代表的なベンゾフラン誘導体は、以下の文献の1つに開示されたような化合物に関連するものであると理解される。該文献は米国特許 3, 2 4 8, 4 0 1 及び 5, 2 2 3, 5 1 0、欧州特許 3 3 8, 7 4 6 及び特許出願 WO 88 / 0 7 9 9 6、WO 89 / 0 2 8 9 2、WO 90 / 2 7 4 3 及び WO 94 / 2 9 2 8 9 である。

【0020】これらの化合物のうち、米国特許 3, 2 4 8, 4 0 1 に開示されたアミオダロン及び米国特許 5, 2 2 3, 5 1 0 に開示された N, N-ジブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル]フェノキシ]プロピルアミン又はドロネダロン (dronedarone) (これは SR 33589 としても知られる。) 及びこれらの塩が好ましい。

【0021】これらの化合物の活性代謝物も好ましい化合物である。特にフランス特許 2, 5 5 0, 0 9 1 に開示された N-デセチルアミオダロン及びこれらの塩、並びに米国特許 5, 2 2 3, 5 1 0 に開示された N-ブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル]フェノキシ]プロピルアミン及びその塩は好ましい化合物である。

【0022】アミオダロンは、クラス III の抗不整脈剤であると考えられている (B.N. Singh et al., Current Opinion in Cardiology, 1994, 9, 12-22)。これは、心室及び上室の不整脈を治療するために世界中で使用されている。

【0023】更に、心不全、非持続性心室頻脈又はこれら2種類の一連の症状に罹っている患者におけるアミオダロンの予防的な使用に関する予備的な研究により、有望な結果が得られた。

【0024】実際に、ジェシカ (GESICA) の研究 (H.C.

Doval et al., Lancet, 1994, 344, 493-498) には、2年間モニターされた重篤な心不全に罹っている患者でなされた観測が開示されている。この研究では、低投与量でのアミオダロンでの治療が、試験されたサブグループの全てにおいて、及び可能な非持続性心室頻脈とは無関係に致死率及び入院期間を減少させることが示された。

【0025】40%以下の左心室駆出のフラクシオンを示す患者について行われた他の研究 (J. J. Mahmaria et al., Am. J. Cardiol. 1994, 74, 681-686) には、50から100mgの日用量で投与されたアミオダロンが心臓の血行動態及び収縮性を改善することが示されている。

【0026】重篤な不整脈とこれに続く鬱血性心筋症を示す患者において、アミオダロンが、変換酵素阻害剤、ジギタリス様化合物又は利尿剤と組み合わせて治療に用いられる (Acta Med. Austriaca, 1992, 19 (3), 83-87)。

【0027】特許出願WO95/09625には、心不全の治療にアミオダロンを使用することが開示されている。この場合、アミオダロンは、例えば利尿剤、強心剤、血管拡張剤又は変換酵素阻害剤のような他の治療剤と組み合わせることができる。

【0028】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、アミオダロンとアンギオテンシンII拮抗剤を組み合わせることは、心血管系愁訴の治療に対してこれまで考察されていなかった。

【0029】従って、本発明の目的は、心血管系愁訴の治療、特に心不全の治療のためのアンギオテンシンII拮抗剤の組合せ治療剤、特に、抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体及びアンギオテンシンII阻害化合物を、薬学的賦形剤と共に含有する新規な薬学的組成物を提供することである。

【0030】本発明の目的は、心血管系の愁訴の治療、特に急性又は慢性心不全の治療に有効な薬学的組成物を調製するために、アンギオテンシンII拮抗剤及び抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体を使用することである。特に、本発明の目的は、アンギオテンシンII拮抗剤及びアミオダロン若しくはドロネダロン、及びこれらの塩又はこれらの活性代謝物の1つを、特に急性又は慢性心不全の治療に有効な薬学的組成物の調製に使用することである。

【0031】

【課題を解決するための手段】上記課題は、心血管系の愁訴の治療、特に心不全の治療のためのアンギオテンシンII拮抗剤とベンゾフラン誘導体を組合せて使用することによって解決される。

【0032】

【発明の実施の形態】本発明に従えば、アンギオテンシンII拮抗剤の語は、アンギオテンシンIIのサブタイプA

T1の受容体に対して強い親和性を有する非ペプチド化合物を言うことと解される (M. I. Steinberg et al., Cardiovascular Drug Reviews, 1993, 11(3), 312-358)。これは、一般に、ビフェニルメチル (これ自身は酸性基を結合している。) で置換された窒素を含有するヘテロ環に関連する。特に例示される窒素含有ヘテロ環の内には、イミダゾール及び、ピロール、ピラゾール、イソキサゾール、イソチアゾール及びトリアゾールのような他の5-員環がある。このような化合物は、以下の特許又は特許出願に開示されている: EP28, 834-A, EP253, 310-A, EP324, 377-A, WO91/14679, EP392, 317-A, EP403, 159-A, EP573, 271-A, WO94/08989, WO94/08990, US4, 576, 958, US4, 582, 847, US4, 207, 324及びUS4, 340, 598。

【0033】他のアンギオテンシンII阻害化合物は、縮合ヘテロ環を形成した誘導体、特にベンズイミダゾール及びイミダゾピリジンに関する特許又は出願に開示されている: EP399, 731-A, EP400, 974-A, EP392, 317-A, EP260, 613-A, EP412, 848-A, EP420, 237-A, EP502, 314-A, EP503, 162-A, EP552, 765-A, EP546, 358-A, EP595, 151-A, EP598, 702-A, EP245, 637-A, US4, 880, 804, WO93/190067, WO94/01436及びWO94/204, 498。

【0034】更に、他のアンギオテンシンII阻害化合物は、任意に縮合した6-員窒素含有ヘテロ環から形成される。このような化合物は、特に以下の特許又は特許出願に開示されている: EP412, 848-A, GB2, 234, 748, WO91/07404, EP487, 252-A, EP443, 983-A, EP403, 159-A, EP434, 249-A, EP500, 409-A, WO94/03449, WO94/07492, WO94/11379, WO94/11369及びWO95/002596。

【0035】最後に、アンギオテンシンII阻害化合物の他のタイプの構造は、特に以下の特許又は特許出願に開示されている: EP566, 060-A, WO94/00450及びEP604, 259。

【0036】特に、本発明に従ったこれらの使用に適したアンギオテンシンII拮抗剤のうち、及び本発明に従った薬学的組成物において、以下の化合物を挙げることができる。これらの化合物は、これらの国際的非商標名又はこれらのコード名によって公知であり、各コードに関連した化学構造は、以下に示されるか又はケミカルアブストラクツに開示されている。

【0037】イルベサルタン、ロザルタン、バルサルタ

ン (valsartan)、ゾラサルタン (zolasartan)、テルミサルタン (telmisartan)、

A-81282: 4-(N-ブチル-N-[(2'-[1H-テトラゾール-5-イル]ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ)ピリミジン-5-カルボン酸、

A-81988: 2-[N-プロピル-N-[(2'-[1H-テトラゾール-5-イル]ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ]ピリジン-3-カルボン酸、

ANA-756又はタソサルタン (tasosartan)、

BMS-184, 698: 2-シクロプロピル-3-[ (2'-[1H-テトラゾール-5-イル] [1, 1'-ビフェニル]-4-イル) オキシ] - (5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソル-4-イル) キノリンカルボン酸メチル、

CGP-49870: 1-[ [N-(1-オキソペンチル)-N-[(2'-[1H-テトラゾール-5-イル] [1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]アミノ]メチル]シクロペンタンカルボン酸、

CI-996: 2-プロピル-4-[ (3-トリフルオロアセチル)ピロール-1-イル] -1-[ (2'-[1H-テトラゾール-5-イル] [1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸、

CL-329, 167: 2-ブチル-6-(1-メトキシ-1-メチルエチル)-3-[ (2'-[1H-テトラゾール-5-イル] [1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-4(3H)-キナゾリノン、

CP-1616418: 2-ブチル-4-クロロ-1-(5-(2-[1H-テトラゾール-5-イル]フェニル)ピリミジン-2-イルメチル)イミダゾール-5-カルボン酸、

D-8731: 2-エチル-4-[ (2'-[1H-テトラゾール-5-イル] [1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メトキシ]キノリン、

DMP-581: 4-エチル-2-プロピル-1-[ (2'-[1H-テトラゾール-5-イル] [1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-1H-イミダゾール-5-カルボキシアルデヒド、

DMP-811: 4-エチル-2-プロピル-1-[ (2'-[1H-テトラゾール-5-イル] [1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]1H-イミダゾール-5-カルボン酸、

DUP-532: 4-(ペンタフルオロエチル)-2-プロピル-1-[ (2'-イミダゾール-5-イル) [1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-1H-イミダゾール-5-カルボン酸、

E-4177: 4'-[(2-シクロプロピル-7-メチル-3H-イミダゾ [4, 5-b]ピリド-3-イル)メチル]-[1, 1'-ビフェニル]-2-カルボン酸、

EMD-66397: 2-(2-ブチル-4, 5-ジヒドロ-4-オキソ-3-(2'-[1H-テトラゾール-5-イル]-4-ビフェニルメチル)-3H-イミダゾ (4, 5-c)ピリジン-5-イルメチル)安息香酸エチルカリウム塩、

EXP-408: 4-エチル-1-(3-フルオロ-2'-(3-メチルブトキシカルボニルアミノスルホニル)ビフェニル-4-イルメチル)-2-プロピルイミダゾール-5-カルボン酸メチル、

EXP-970, EXP-3174: 2-ブチル-4-クロロ-1-[ (2'-[1H-テトラゾール-5-イル] (1, 1'-ビフェニル)-4-イル)メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸

EXP-3892: 2-プロピル-1-[ (2'-[1H-テトラゾール-5-イル] [1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-4-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-5-カルボン酸、

EXP-6803: 2-[4-[2-n-ブチル-4-クロロ-5-(メトキシカルボニルメチル)-1-イミダゾリルメチル]フェニルアミノカルボニル]安息香酸ナトリウム、

EXP-7711: 4'-[2-ブチル-4-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)イミダゾール-1-イルメチル]-1, 1'-ビフェニル-2-カルボン酸、

GA-0050: 2-(6-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ (4, 5-b)ピリド-3-イル)メチル)キノリン-2-イル)安息香酸ナトリウム、

GR-138, 950: 1-( (3-プロモ-2-(2-( (トリフルオロメチル)スルホニル)アミノ)フェニル)-5-ベンゾフラニル)メチル)-4-シクロプロピル-2-エチル-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド、

HN-65, 021: 2-ブチル-4-クロロ-1-[ (2'-[1H-テトラゾール-5-イル] [1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-1H-イミダゾール-5-カルボン酸1-[ (エトキシカルボニル)オキシ]エチル、

KT-3671: 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-プロピル-3-[ (2'-[1H-テトラゾール-5-イル] [1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]-4(3H)-シクロヘプトイミダゾロン、

KW-3433: 2-(2-エチル-5, 7-ジメチル-3H-イミダゾ (4, 5-b)ピリド-3-イルメチル)-5-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-10, 11-ジヒドロ-5H-ジベンズ (b, f)アゼピン、

L-158, 809: 5, 7-ジメチル-2-エチル-3-( (2'-[1H-テトラゾール-5-イル] (1, 1'-ビフェニル)-4-イル)メチル)-3H

-イミダゾ (4, 5) ピリジン -水和物、  
 L-158, 978: 2-エチル-7-メチル-3-  
 [2' - (テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-  
 イルメチル] -3H-イミダゾール [4, 5-b] ピリ  
 ジン-5-カルボン酸、  
 L-159, 282, L-159, 686: 1, 4-  
 ビス (N, N-ジフェニルカルバモイル) ピペラジン-  
 2 (S) -カルボン酸、  
 L-159, 689: N- [3, 4-ジヒドロ-4-  
 オキソ-2-プロピル-3- [ [2' - (1H-テトラ  
 10 ゾール-5-イル) [1, 1' -ビフェニル] -4-イル  
 ] メチル] -6-キナゾリニル] -N-ペンチルベン  
 ズアミド、  
 L-159, 874: 1- (N, N-ビス (3-クロ  
 ロフェニル) カルバモイル) -4- (N, N-ジベンチ  
 ルカルバモイル) ピペラジン-2 (S) -カルボン酸、  
 L-161, 177: 2-エチル-5, 7-ジメチル  
 -3- [ [2' - (3H-1, 2, 3, 5-オキサチア  
 ジアゾール-4-イル) [1, 1' -ビフェニル] -4-  
 -イル] メチル] -S-オキシド-3H-イミダゾ  
 20 [4, 5-b] ピリジン、  
 L-161, 816: 3- (3, 5-ジブromo-4-  
 ヒドロキシベンジル) -7-メチル-2-プロピル-3  
 H-イミダゾ [4, 5-b] ピペラジン-5-カルボン  
 酸メチルのカリウム塩、  
 L-162, 154, 1-162, 234: 2-  
 (4' - (1- (3- (5-ブチル) -2-オキソ-2-  
 (2-トリフルルフェニル) - (1, 3, 4-トリア  
 ザール) メチル) ビフェニル) スルホニルアミソカルボ  
 シ酸1, 1-ジメチルエチル、  
 L-162, 441: [ [4' - [ [2-ブチル-5-  
 -メチル-6- (1-オキソペンチル) アミノ] -3  
 H-イミダゾ [4, 5-b] ピリド-3-イル] メチ  
 ル] [1, 1' -ビフェニル] -2-イル] スルホニ  
 ル] カルバミン酸ブチル、  
 L-163, 007: N- (4' - (3-ブチル-5-  
 -オキソ-1- (5-プロピオンアミド-2- (トリフ  
 ルオロメチル) フェニル) -4, 5-ジヒドロ-1H-  
 1, 2, 4-トリアゾール-4-イルメチル) ビフェ  
 ニル-2-イルスルホニル) カルバミン酸、  
 L-163, 017: [ [4' - [ [6- (ベンゾ  
 40 イルアミノ) -7-メチル-2-プロピル-3H-イミ  
 ダゾ [ [4, 5-b] ピリド-3-イル] メチル] [1,  
 1' -ビフェニル] -2-イル] スルホニル] -3-メ  
 チルカルバミン酸ブチル、  
 LF-7-0156: 2- [ [ [2-ブチル-1-  
 [ (4-カルボキシフェニル) メチル] -1H-イミ  
 ダゾール-5-イル] メチル] アミノ] 安息香酸、  
 LR-B-081: 2- ( (4-ブチル-2-メチル  
 -6-オキソ- (2' - (1H-テトラゾール-5-

イル) - (1, 1' -ビフェニル) -4-イル) メチ  
 ル) -1- (6H) -ピリミジニル) メチル) -3-チ  
 オフェンカルボン酸メチル、  
 LY-285, 434: 2- (5- (2- (2H-テ  
 トラゾール-5-イル) フェニル) -1H-インドール  
 -1-イル) オクタン酸、  
 ME-3221: 3-メトキシ-2, 6-ジメチル-  
 4- [ [2' - (1H-テトラゾール-5-イル) [1  
 -ビフェニル] -4-イル] メトキシ] ピリジン、  
 MK-996: N- [ [4' - [ (2-エチル-5,  
 7-ジメチル-3H-イミダゾ [4, 5-b] ピリド-  
 3-イル) メチル] [1, 1' -ビフェニル] -2-イ  
 ル] スルホニル] ベンズアミド、  
 PD-123, 177: 1- [ (4-アミノ-3-メ  
 チルフェニル) メチル] -5- (ジフェニルアセチル)  
 -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ-  
 [4, 5-c] ピリジン-6-カルボン酸、  
 PD-123, 319: 1- [4- (ジメチルアミ  
 30 ノ) -3-メチルベンジル] -5- (ジフェニルアセチ  
 ル) -4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ  
 [4, 5-c] ピリジン-6 (S) -カルボン酸、  
 PD-150, 304: 4- (2-ブチル-5- (1-  
 ブチル-3- (5-メチルチオフェン-3-イルメチ  
 ル) -2, 5-ジオキソイミダゾリジン-4-イリデン  
 メチル) イミダゾール-1-イルメチル) 安息香酸、  
 RWJ-38970, RWJ-46458: [4-エ  
 チル-4-メチル-6-オキソ-1- [ [2' - (1H-  
 テトラゾール-5-イル) [1, 1' -ビフェニル]  
 -4-イル] メチル] -2-ビペリジニリデン] 酢酸エ  
 30 チル、  
 SC-48742: [1, 1' -ビフェニル] -2-  
 カルボン酸、4' - [ [2-ブチル-4-クロロ-5-  
 (ヒドロキシメチル) -1H-イミダゾール-1-イ  
 ル] メチル]、  
 SC-50560: 5- [4' - (3, 5-ジブチル  
 -1, 2, 4-トリアゾール-1-イルメチル) ビフェ  
 ニル-2-イル] -1H-テトラゾール、  
 SC-51316: 2, 5-ジブチル-4- [2' -  
 (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イ  
 ルメチル] -3, 4-ジヒドロ-2H-1, 2, 4-ト  
 40 リアゾール-3-オン、  
 SC-51895: 1, 4-ジブチル-3- [2' -  
 (1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イ  
 ルメチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾリン-  
 2-オン、  
 SC-52458又はフォラサルタン (forasartan):  
 5- [ (3, 5-ジブチル-1H-1, 2, 4-トリ  
 アゾール-1-イル) メチル] -2- [2- (1H-テ  
 トラゾール-5-イル) フェニル] ピリジン、  
 SKF-108, 566又はエプロサルタン (eprosart



an)、

SL-910, 102: 6-ブチル-(2-フェニル  
エチル)-5-(2'-(1H-テトラゾール-5-  
イル)(1, 1'-ビフェニル)-4-イル)メチル-  
4(1H)-ピリミジノン、

TAK-536: 2-エトキシ-1-(2'-(5-  
-オキソ-2, 5-ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジ  
アゾール-3-イル)ビフェニル-4-イル)メチル)1  
H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸、

TCV-116又はカンデサルタン(candesartan)、  
U-96, 849: 5, 8-エタノ-5, 8-ジメチ  
ル-2-n-プロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒド  
ロ-1-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)

(1, 1'-ビフェニル)-4-イル]メチル]-1  
H, 4H-1, 3, 4a, 8a, テトラアザシクロペ  
ナフタレン-9-オン、

UP-269-6: 5-メチル-7-プロピル-8-  
(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェ  
ニル-4-イル)メチル)-1, 2, 4-トリアゾ  
(1, 5-c)ピリミジン-2(3H)-オン、

UP-27, 522: 7-ブチル-5-ヒドロキシ  
6-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェ  
ニル-4-イル)メチル)-1, 2, 4-トリアゾ  
(1, 5-a)ピリミジン、

UR-7198, WAY-126, 227: 5, 6,  
7, 8-テトラヒドロ-N-[2'-(1H-テトラ  
ゾール-5-イル)[1, 1'-ビフェニル]-4-イ  
ル]メチル]-2-(トリフルオロメチル)-4-キ  
ナゾリンアミン、

WK-1492: 2-(5-エチル-3-(2-(1  
H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)  
メチル-1, 3, 4-チアゾリン-2-イリデン)ア  
ミノカルボニル-1-シクロペンテンカルボン酸ジカリ  
ウム、

XH-148: 2-プロピル-4-(4-(2-ピ  
リジル)ピペラジン-1-イル)メチル)-1-(2'-  
(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イ  
ル)メチル)イミダゾール-5-カルボン酸、

XR-510: 1-(2'-(イソペンチルオキ  
シカルボニルアミノ)スルホニル)-3-フルオ  
(1, 1'-ビフェニル)-4-イル)メチル)-5-  
[2-(N-ブチリル-N-ピリド-3-イルアミノ)  
プロピオニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イ  
ミダゾール、

YM-358: 2, 7-ジエチル-5-[2'-  
(1H-テトラゾール-5-イル)-[1, 1'-ビ  
フェニル]-4-イル]メチル]-5H-ピラゾ  
[1, 5-b][1, 2, 4]-トリアゾール、

YM-31, 472: 2-ブチル-4-(3, N-ジ  
メチル-2-ブテナミド)-1-(2'-(1H-テ

ラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル)イ  
ミダゾール-5-カルボン酸1-(エトキシカルボニル  
オキシ)エチル、

これらのうちイルベサルタンが特に好ましく、これらは  
そのまま若しくは多形体のいずれか、又はこれらの塩若  
しくは溶媒和化合物の1つの形態である。

【0038】本発明に従えば、アンギオテンシンII拮抗  
剤及び抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体を使用  
することにより、心血管系の愁訴の治療、特に急性又は  
慢性心不全の治療において、薬効の相乗作用がもたらさ  
れることが今回見出された。

【0039】特に、アンギオテンシンII拮抗剤及びアミ  
オダロン又はドロネダロン及びこれらの塩若しくはこれ  
らの活性代謝物の1つを使用することにより、急性又は  
慢性心不全の治療において薬効の相乗作用がもたらさ  
れ、これによって患者の生存率の増加及び死亡率の減少  
が可能となる。

【0040】このように、本発明の目的は、心血管系の  
愁訴の治療、特に急性又は慢性心不全の治療に有効な薬  
学的組成物を調製するために、アンギオテンシンII拮抗  
剤及び抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体を使用  
することにある。特に、本発明の目的は、上述のような  
アンギオテンシンII拮抗剤及びアミオダロン若しくはド  
ロネダロン、及びこれらの塩又はこれらの活性代謝物の  
1つを、特に急性又は慢性心不全の治療に有効な薬学的  
組成物の調製に使用することである。

【0041】前記の使用のための好ましいアンギオテン  
シンII拮抗剤はイルベサルタンである。

【0042】本発明に従えば、アンギオテンシンII阻害  
剤と組み合わせることにより、抗不整脈活性を有するベ  
ンゾフラン誘導体の投与量を減少させることができる。  
従って、有利な点として、アミオダロンの望まない効果  
が顕著に減少されうる。

【0043】患者に本発明に従った組合せ剤(アンギオ  
テンシンII拮抗剤及びベンゾフラン誘導体)を投与する  
間に、いずれかの他の医薬、例えばジギタリス用化合物  
または利尿剤のようなものを同時に投与することができ  
る。

【0044】本発明の目的はまた、抗不整脈活性を有す  
るベンゾフラン誘導体及びアンギオテンシンII阻害化  
合物を、薬学的賦形剤と供に含有する新規な薬学的組成  
物である。特に、本発明の目的は、心血管系の愁訴、特に  
心不全の治療のための新規な組成物であって、抗不整脈  
活性を有するベンゾフラン誘導体及びアンギオテンシン  
II阻害化合物を、薬学的賦形剤と供に含有するものであ  
る。

【0045】特に、このような組成物は、  
- アミオダロン及びアンギオテンシンII阻害剤、好ま  
しくはイルベサルタンを薬学的賦形剤と供に含有する。

【0046】又はこの他には、

10

20

30

40

50

— ドロネダロン又はこれらの塩の1つ及びアンギオテンシンII阻害剤、好ましくはイルベサルタンを薬学的賦形剤と共に含有する。

【0047】又はこの他には、

— N-デセチルアミオダロン及びアンギオテンシンII阻害剤、好ましくはイルベサルタンを薬学的賦形剤と共に含有する。

【0048】又は

— N-ブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル]フェノキシ]プロピルアミン及びアンギオテンシンII阻害剤、好ましくはイルベサルタンを薬学的賦形剤と共に含有する。

【0049】該組成物は、好ましくは、10mgから600mgの抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体、及び1mgから500mgのアンギオテンシンII阻害化合物を含有するものである。

【0050】特に、この化合物は、50mgから400mgのアミオダロン及び20mgから200mgのイルベサルタンを含有する。

【0051】また、この他としては、50mgから400mgのN, N-ジブチル-3-[4-(2-ブチル-5-メチルスルホンアミド)ベンゾフラン-3-イルカルボニル]フェノキシ]プロピルアミン及び20mgから200mgのイルベサルタンを含有する。

【0052】本発明に従った薬学的組成物は、1日に1

#### 例1 錠剤

アミオダロン塩酸塩	150	mg
イルベサルタン	25	mg
ラクトース	48.5	mg
コーンスターチ	44	mg
タルク	25	mg
ポリビニルピロリドン	9	mg
無水コロイド状シリカ	0.5	mg
ステアリン酸マグネシウム	3.0	mg
純水qs		
	300	mg

#### 例2 錠剤

アミオダロン塩酸塩	200	mg
イルベサルタン	50	mg
ラクトース	72.5	mg
修飾されたコーンスターチ	48	mg
タルク	25	mg
無水コロイド状シリカ	0.5	mg
ステアリン酸マグネシウム	4.0	mg
	400	mg

#### 例3 i. v. 注射可能溶液

アミオダロン塩酸塩	200	mg
イルベサルタン	25	mg
ポリソルベート80	500	mg

から5回、好ましくは1日に1から2回、更に好ましくは1日に1回投与されうる。

【0053】このような組成物は、経口、非経口、鼻腔、吸入、局所、経皮又は直腸投与のための組成物を得るために、薬学的に適合した賦形剤と混合することによって得ることができる。これらのうち経口投与が好ましい。従って、錠剤、カプセル、顆粒、粉末、溶液又は懸濁液が調製されうる。

【0054】本発明の他の態様に従えば、上記のアンギオテンシンII拮抗剤及び抗不整脈活性を有するベンゾフラン誘導体が、心血管系の愁訴、特に心不全の治療に逐次的に投与されうる。

【0055】従って、本発明はまた、アンギオテンシンII及び抗不整脈活性を有するベンゾフランを逐次的に投与することによる心血管系の愁訴の治療、特に急性又は慢性心不全の治療のためのキットであって、前記アンギオテンシンII拮抗剤及び前記ベンゾフラン誘導体が、別々にパッケージングされているものに関する。特に、前記キットは、アンギオテンシンII拮抗剤、特に上記のイルベサルタン、及びアミオダロン若しくはドロネダロン又はこれらの塩の1つ、又はこれらの活性代謝物の1つを含有する。

【0056】以下の例は本発明の例示である。

【0057】

【実施例】

15		16
ベンジルアルコール	1 0 0	mg
注射可能製剤用の水qs	5	ml
例 4 錠剤		
ドロネダロン	1 5 0	mg
イルベサルタン	2 5	mg
ラクトース	4 7 . 5	mg
コーンスターチ	4 0	mg
タルク	2 5	mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	9	mg
無水コロイド状シリカ	0 . 5	mg
ステアリン酸マグネシウム	3	0 mg
蒸留水qs	3 0 0	mg
例 5 錠剤		
アミオダロン塩酸塩	1 5 0	mg
アンギオテンシンII阻害剤	5 0	mg
ラクトース	5 2 . 5	mg
コーンスターチ	2 0	mg
タルク	1 5	mg
ポリビニルピロリドン	9	mg
無水コロイド状シリカ	0 . 5	mg
ステアリン酸マグネシウム	3	0 mg
純水qs	3 0 0	mg
例 6 錠剤		
アミオダロン塩酸塩	1 0 0	mg
アンギオテンシンII阻害剤	2 5	mg
ラクトース	1 2 8 . 5	mg
修飾されたコーンスターチ	5 0	mg
タルク	2 5	mg
無水コロイド状シリカ	0 . 5	mg
ステアリン酸マグネシウム	1	0 mg
純水qs	4 0 0	mg

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
// C07D307/80

識別記号 庁内整理番号

F I  
C07D307/80

技術表示箇所

